

THESIS

MUNICH

1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

MECHANISMEN DER ANTRIEBSSTEIGERUNG
UND -HEMMUNG DURCH PSYCHOPHARMAKA

Eckart Rüther

Aus der biochemischen Abteilung (Leiter:
Prof. Dr. H. Jatzkewitz) am Max-Planck-
Institut für Psychiatrie

(Direktor: Prof. Dr. G. Peters)

MECHANISMEN DER ANTRIEBSSTEIGERUNG
UND -HEMMUNG DURCH PSYCHOPHARMAKA

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Eckart R ü t h e r
aus
Friedrichshafen

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. H. JATZKEWITZ
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Th. BÜCHER
Dekan:	Prof. Dr. R. ZENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 12.7.1966

Herrn Professor Dr. H. J A T Z K E W I T Z

danke ich für die Überlassung der Arbeit und für
die Unterstützung bei ihrer Durchführung.

Meinem Lehrer,

Herrn Dr. N. M A T U S S E K ,

verdanke ich vorzügliche Einblicke in den Problem-
kreis der Arbeit und ständige hilfreiche Förderung.

Herrn K. Peiker danke ich für Hilfe und Anregung
bei technischen Problemen.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einführung	1
Zielsetzung der Arbeit	5
I. Bewegungsmesser zur tierexperimentellen Prüfung von Psychopharmaka	
Einleitung	6
1. Beschreibung des Geräts	6
2. Besprechung des Geräts	7
III Antriebssteigernde Mechanismen	
Einleitung	9
1. Die Wirkung von Kokain und Amphetamin ...	9
2. Akute und chronische Wirkungen von Desmethyylimipramin	12
3. Einfluß von Desmethyylimipramin auf die Kokain- und Amphetamin-Erregung	15
Zusammenfassung	18
III. Die Sedation und der Antagonismus zur An- triebshemmung	
Einleitung	19
1. Akute und chronische Wirkungen von Benzochinolizin (Ro4-1284)	20
2. Wirkung von Kokain und Amphetamin	23
3. Wirkung von Desmethyylimipramin auf die Sedation nach Benzochinolizin (Ro4-1284)...	28
4. Einfluß von Kokain und Amphetamin auf die Kombination von Desmethyylimipramin und Benzochinolizin (Ro4-1284)	36
5. Das Erschöpfungssyndrom nach Stress und seine pharmakologische Beeinflussung	39
Zusammenfassung und Schlußfolgerungen ...	44

	Seite
IV. Material und Methodik	47
1. Tiere und Drogen	47
2. Verhaltensanalysen	47
3. Registrierung mit dem Bewegungsmesser	49
4. Fluorimetrische Bestimmung von Noradrenalin und Serotonin im Rattenhirn	49
5. Bestimmung von C^{14} - Serotonin	50
Zusammenfassende Übersicht	51
Literaturverzeichnis	54

E i n f ü h r u n g

Die Psychopharmakologie hat seit der Einführung der Phenothiazine durch DELAY und DENICKER (1952) die Möglichkeiten der Psychosenbehandlung wesentlich erweitert. Dem Psychiater steht heute eine große Auswahl psychotroper Pharmaka zur Verfügung, die nach ihrer Wirkung und Indikation in die dämpfend wirkenden Neuroleptika und die stimulierend wirkenden Thymoleptika unterteilt werden. Bei dem Versuch, den Wirkungsmechanismus dieser Pharmaka aufzuklären, wurden auch die Kenntnisse von Physiologie und Pathologie des Zentral-Nerven-Systems (ZNS) vergrößert.

Für die heute diskutierten Wirkungsmechanismen der antidepressiv wirkenden Thymoleptika, nämlich der Monoaminoxidase-Hemmer und der von den Phenothiazinen abgeleiteten tricyclischen Thymoleptika vom Imipramintyp, sind die Catecholamine und Serotonin von entscheidender Bedeutung. Die Antidepressiva greifen in den intrazellulären Stoffwechsel dieser Amine ein, der nach den in den letzten Jahren erarbeiteten Kenntnissen in Abb. 1 schematisch dargestellt ist. ¹⁾

Danach deckt das Zentral-Nerven-System seinen Catecholaminbedarf aus Dihydroxy-phenyl-alanin, das im Gegensatz zu den Aminen die Blut-Hirnschranke passiert. In der Nervenzelle wird es zum Dopamin decarboxyliert und dann zum Noradrenalin hydroxyliert. Die in der Körperperipherie stattfindende Methylierung zum Adrenalin spielt im Nervensystem keine Rolle, da die N-Methyltransferase nicht im ZNS vorkommt. Das gebildete Noradrenalin liegt vorwiegend

1) Die Aufstellung eines intrazellulären Stoffwechselschemas der Catecholamine ermöglichte vor allem die Untersuchungen der Arbeitskreise um AXELROD, BRODIE, CARLSSON, v. EULER, HOLTZ, PLETSCHER, TRENDLENBURG, UDENFRIEND.

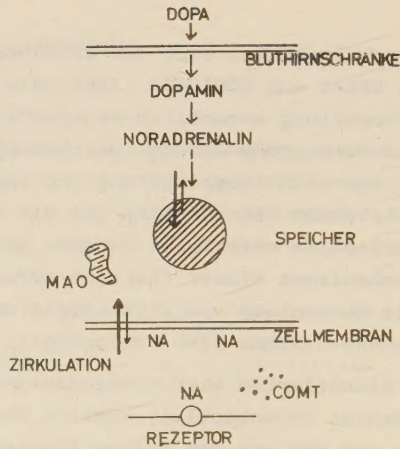


Abb. 1 : Intrazelluläres Stoffwechselschema der Catecholamine MAO = Monoaminoxydase; COMT = Catechol-O-Methyltransferase; R = Rezeptor; NA = Noradrenalin

gebunden vor und ist in zwei verschiedenen Formen innerhalb der präsynaptischen Nervenendigung gespeichert. Die eine Form wird inaktiver (stable pool), die andere aktiver (mobile pool) Speicher genannt. Zwischen ihnen besteht ein Gleichgewicht der Noradrenalin-Speicherung. Aus den weniger Noradrenalin enthaltenden aktiven Speichern wird durch den spezifischen physiologischen Reiz Noradrenalin aus der Präsynapse in Quanten abgegeben und gelangt über den synaptischen Zwischenraum an den Rezeptor. Dieser wird heute in der postsynaptischen Membran vermutet, da Noradrenalin ähnlich wie Acetylcholin an peripheren Nervenendigungen freigesetzt wird und somit als Transmitter wirkt.

Direkte Beweise für die Übertragereigenschaft des Noradrenalins liegen im ZNS jedoch nicht vor. Am Rezeptor wird Noradrenalin enzymatisch von der Catechol-O-Methyltransferase in Meta-Stellung methyliert und damit inaktiviert. Der Hauptweg der Inaktivierung führt allerdings über den aktiven Rücktransport in die Zelle, wo Noradrenalin teils von der Monoaminoxidase durch oxydative Desaminierung abgebaut, zum größten Teil jedoch wieder gespeichert wird.

Die einzelnen Stoffwechselschritte sind bisher nur für Noradrenalin weitgehend gesichert, während für Dopamin und Serotonin noch keine genauen Untersuchungen vorliegen.

Der Aminstoffwechsel im ZNS ist nicht nur für die Aufklärung der Wirkungsmechanismen von Psychopharmaka, sondern auch für die der Pathogenese von Psychosen wichtig. Störungen im Catecholamin- oder Serotonin-Stoffwechsel sind als mögliche Ursachen der Schizophrenie diskutiert worden. In den letzten Jahren gewannen die Catecholamine für das Verständnis der pathophysiologischen Faktoren der Depression

immer stärkere Beachtung (s. N. MATUSSEK, 28). Denn mit Reserpin, das den Aminspiegel im Gehirn senkt, beobachtete man bei der Hochdrucktherapie beim Menschen bisweilen einen Zustand, der sich kaum von einer echten Depression unterscheiden läßt. Der Schluß lag nahe, daß Reserpin am Gesunden ähnliche Veränderungen im Aminstoffwechsel des ZNS bewirkt, wie sie bei Depressiven angetroffen werden. Diese Hypothese wird durch folgenden Vergleich zwischen Tierexperiment und Drogenwirkung am Menschen gestützt: Tricyclische Thymoleptika zeigen eine antriebssteigernde Wirkung nur an depressiven Patienten und nicht am Gesunden (PÖLDINGER, 39).

In ähnlicher Weise steigern Imipramin und sein desmethyliertes Produkt Desmethylimipramin nicht die Aktivität unbehandelter Ratten. Werden die Tiere jedoch mit Reserpin zusätzlich behandelt, tritt eine Aktivitätssteigerung ein (BICKEL et al., 4).

Das Tierexperiment bietet sich demnach als Modell an, den Wirkungsmechanismus der genannten Drogen zu untersuchen. Der in dieser Arbeit unternommene Versuch könnte außerdem auf bestimmte neurobiologische Störungen bei der Depression hinweisen.

Z i e l s e t z u n g d e r A r b e i t

In der vorliegenden Arbeit wurde die "sogenannte Umkehr der Reserpinsedation" durch tricyclische Thymoleptika näher untersucht. Es sollte versucht werden, an Hand von pharmakologischen und biochemischen Experimenten am Tier den Wirkungsmechanismus dieser Umkehr aufzuklären. Zu diesem Zweck sollte zunächst die Antriebssteigerung des gesunden Tieres durch zentrale Sympathomimetika untersucht werden. Die Sedation durch Reserpin und ihre Beeinflussung durch die antriebssteigernden Pharmaka sollte mit der Desmethyylimipramin-Wirkung verglichen werden, um den gewünschten Aufschluß zu erhalten.

Während der Versuche wurde die Forderung nach einer objektiven Registrierung von Tierbewegungen deutlich. Deshalb wurde ein Bewegungsmesser entwickelt, dessen Beschreibung der Arbeit vorangestellt ist.

Die Versuche mit Benzochinolizin führten schließlich zu der Frage, ob die Erschöpfung, die nach extremen Belastungen auftritt, auf ähnlichen Mechanismen beruht, wie die Sedation nach Reserpin. Der Einfluß antriebssteigernder Pharmaka auf dieses Erschöpfungssyndrom sollte ebenfalls geprüft werden. Damit sollte ein möglicher Weg zur Deutung der Pathogenese chronisch reaktiver Depressionen aufgezeigt und eine Verbindung der tierexperimentellen Befunde zur schließlich dargelegten Hypothese geschaffen werden, daß in der menschlichen Depression eine Störung der Catecholaminspeicherung vorliegt, die mit tricyclischen Antidepressiva funktionell ausgeglichen werden kann.

I. Bewegungsmesser zur tierexperimentellen Prüfung von

Psychopharmaka

1. E i n l e i t u n g

Die gebräuchlichen Apparaturen zur Messung der spontanen Aktivität von Kleintieren (Ratten, Mäusen, Hamstern u. a.) vermögen kaum Einzelbewegungen eines Tieres zu registrieren. Die in der Literatur angegebenen Verfahren zur Aufstellung eines Bewegungsmusters sind beschreibender (EVERETT et al., 14), phototechnischer (WELKER, 53), elektrischer (CLARKE et al., 12; SMITH et al., 43; STRASSBERGER, 45), mechanischer Art (ANDERSON et al., 2; HARMED, 19), oder sie beruhen auf Registrierung induzierter Verhaltensweisen (MECHNER, 33). Bei diesen Methoden wird die von MÜLLER (34) geforderte Funktion von Tierbewegung und Registrierung in der notwendigen Genauigkeit nicht berücksichtigt. Daher wurde ein Gerät entwickelt, das eine direkt bewegungsabhängige Registrierung der Tierbewegung erlaubt.

Mit diesem Gerät sollte es möglich sein, nicht nur im Prinzip der Ja-Nein-Aussage bestimmte Verhaltensänderungen beim Tier bestimmten Drogen zuzuordnen, sondern auch Phasen des Verhaltens (Bewegungsmuster) objektiv zu registrieren.

2. B e s c h r e i b u n g d e s G e r ä t s (s. Abb. 2)

Ein möglichst leichter, runder Sitzteller (37,5 cm) wird vom Tier in vertikaler Richtung bewegt. Der Ausschlag beträgt maximal 0,5 mm. Die Schwingung ist durch Schaumgummi soweit gedämpft, daß die Eigenschwingung des Systems oberhalb der zu messenden Tierfrequenz liegt (>60 Hz). Mittels eines schwingungstechnisch zu vernachlässigenden kleinen Luftkissens wird die Bewegung über ein Kristallmikrophon

auf das Registriergerät übertragen (EEG, Physioskript). Die experimentelle Prüfung ergibt eine Linearität der Frequenzabbildung im Schwingungsbereich zwischen 0-40 Hz. Die Registrierungen sind von rechts nach links zu lesen, wenn nicht anders angegeben.

3. B e s p r e c h u n g d e s G e r ä t e s

J. ASCHOFF (3) u. a. haben auf die unterschiedlichen Resultate verschiedener Meßmethoden bei der Messung der spontanen Aktivität aufmerksam gemacht. Auf die Diskussion der einzelnen Methoden soll hier nicht näher eingegangen werden. Bei der Konstruktion des besprochenen Gerätes war es wichtig, das Tier möglichst unbeeinflußt von dem Gerät zu halten und eine genaue Abbildung seiner Bewegung zu bekommen. Das erstere wird erreicht durch den geringen Schwingungsausschlag eines Sitztellers, der einem gewöhnlichen Käfig möglichst ähnlich ist; eine genaue Abbildung der Bewegung wird erhalten durch die im angegebenen Bereich lineare Umwandlung der Schwingung durch den Kristall und die starke Dämpfung. Die Dimensionen der Aufzeichnung sind die Kraft, die bei der Bewegung aufgewendet wird (Amplitude), und die Frequenzänderung im Laufakt. Die Veränderung des Vorschubs am aufzeichnenden Apparatteil ermöglicht die gleichzeitige Registrierung über verschiedene Zeitraster. Durch diese drei Parameter werden die Laufbewegungen charakterisiert. Eine ähnliche Methode, (Kristall als Wandler) benutzt K.H. MÜLLER (34) zur Messung der Aktivität von Insekten. STRASSBERGER et al. (45) verwenden ein dynamisches Mikrophon zur Registrierung von Gruppen-

aktivität nach Pharmaka. Auch bei dieser Methode bleibt die direkte Funktion von Bewegung und Registrierung zweifelhaft.

Aufzeichnungen mit dem beschriebenen Apparat nach Behandlung von Ratten mit Psychopharmaka sind im experimenteller Teil der Arbeit angeführt. Sie mögen unter anderem als Beispiele dienen, die Möglichkeiten und Leistungen des Apparats darzustellen.

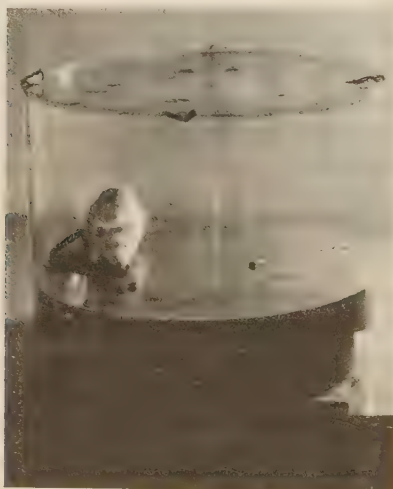


Abb. 2. Bewegungsmesser

II. Antriebssteigernde Mechanismen

E i n l e i t u n g

Der Antrieb ist zunächst ein abstrakter Begriff. Er bekommt eine meßbare Dimension durch die motorische Aktivität, in der er sich ausdrückt. Eine Steigerung des Antriebs wird somit beim Tier gleichbedeutend mit einer Erhöhung der motorischen Aktivität, wenn die Erregungsstärke in einem bestimmten Bereich bleibt. Eine zu starke Erregung könnte unter Umständen zur Immobilisierung führen.

Als Ziel der Arbeit wurde oben die Aufklärung der sogenannten Umkehr der Reserpinsedation durch tricyclische Antidepressiva angegeben. Bevor jedoch diese Aktivierung bei einer Sedation experimentell angegangen wurde, waren zunächst Mechanismen der Antriebssteigerung am normalen Tier zu untersuchen.

Dafür wurde in der vorliegenden Untersuchung Kokain und Amphetamin benutzt. Beide sind als Stimulantien in der Pharmakologie bekannt. Die Wirkung dieser Pharmaka sollte mit der eines Thymoleptikums verglichen werden. Aus den tricyclischen Thymoleptika wurde hierzu das desmethylierte Produkt des Imipramins gewählt. Desmethylimipramin (DMI) ist nach BRODIE et al. (8) die eigentliche Wirksubstanz des Imipramins.

1. D i e W i r k u n g v o n K o k a i n u n d A m p h e t a m i n

Kokain steigert die lokomotorische Aktivität im Dosisbereich von 15-35 mg/kg. Man sieht bei Ratten schnelle Suchbewegungen und unruhiges Hin- und Herlaufen. Die Tiere sind leicht zu erschrecken. Nach der Standarddosis von 20 mg/kg tritt die gesteigerte Aktivität nach ungefähr fünf Minuten ein und hält bis zu einer Stunde an. Die Registrierung (Abb. 3) zeigt eine Laufaktivität mit einer Bewegung von sieben Maxima/Sek.

Um den Wirkungsmechanismus der Kokainerregung näher zu untersuchen, wurde der Noradrenalin- und Serotoningehalt im ZNS bestimmt. Die Hemmung des Rücktransports in die Zelle, die von verschiedenen Autoren beschrieben wurde, (MUSCHOLL et al., 35; HERTING et al., 20; DENGLE et al., 13) kann nicht die einzige Ursache der Kokainerregung sein. Denn dann sollte DMI, das ebenfalls den Rücktransport blockiert, den gleichen Effekt ausüben. Im Gegensatz zu DMI ist eine halbe Stunde nach Kokain die Noradrenalin-Konzentration im ZNS vermindert, was auf eine Freisetzung des Amins hinweist (Abb. 4).

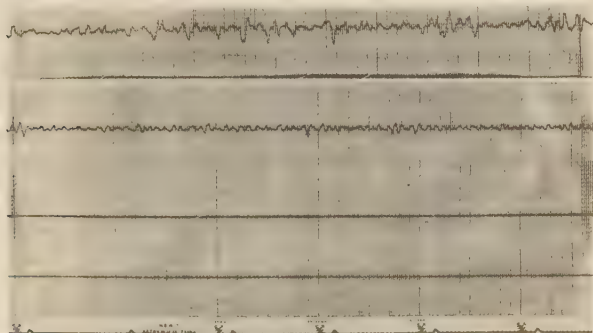


Abb. 3. Vergleich der Bewegungsmuster nach Kokain und Amphetamin im Bewegungsmesser.
oben: 10 Min. nach 15 mg/kg Kokain
unten: 1 Stunde nach 7 mg/kg Amphetamin
Zeitmarkierung : Sek.

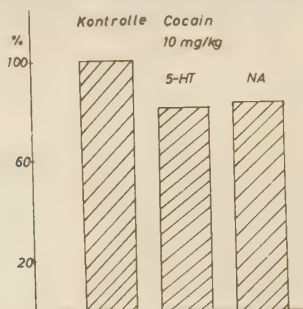


Abb. 4. Einfluß von Kokain (10 mg/kg auf den Gehalt von Serotonin (5-HT) und Noradrenalin (NA) im Rattenhirn. Die Tiere wurden 30 Min. nach Injektion getötet. Mittelwerte aus 5 Doppelbestimmungen aus je 3 Hirnen.

Die Erregung mit Kokain kann demnach auf eine Freisetzung von Noradrenalin aus den aktiven Speichern zurückgeführt werden. Dieses zum Rezeptor hin freigesetzte Noradrenalin (LEMBECK et al., 24) wird noch dadurch in seiner Wirkung potenziert, daß der Hauptweg der Noradrenalin-Inaktivierung, das ist der Rücktransport in die Zelle, zusätzlich vom Kokain gehemmt wird.

Für den Zusammenhang zwischen der beschriebenen Noradrenalin-Freisetzung und der Erregung spricht: 1. die zeitliche Korrelation zwischen Aminabnahme und Erregung; denn zu einem späteren Zeitpunkt (nach 1 Stunde) ist der Aminspegel wieder normal, was auch von den anderen Autoren bestätigt wurde (GUNNE, et al., 16). 2. wird die Kokain-Erregung durch Hemmung der Catechol-O-Methyltransferase verlängert und intensiviert. Werden Tiere nämlich mit einem Catechol-O-Methyltransferase-Hemmstoff (Pyrogallol, 50 mg/kg) 15 Minuten vor Kokain (10-15 mg/kg) behandelt, dann entspricht diese Kokain-erregung der oben beschriebenen Erregung von 20 mg/kg. Mit 20 bzw. 25 mg/kg Kokain wird die Erregung um 30 bzw. 40 Minuten verlängert. Diese Potenzierung ist durch Hemmung des enzymatischen Abbaus über die Catechol-O-Methyltransferase verständlich. Pyrogallol allein bewirkt keine Veränderung im Verhalten der Tiere.

Amphetamin in einer Dosis von 1-9 mg/kg verstärkt ebenfalls die motorische Aktivität von Ratten. Die Erregung ist durch dauernde Such- und Beißbewegungen gekennzeichnet. Die Registrierung zeigt eine Frequenz von 9 Maxima/Sek. und eine kleinere Amplitude als nach Kokain (Abb. 3).

Der Wirkungsmechanismus des Amphetamins ist schon von verschiedenen Seiten bearbeitet worden. Es findet einerseits eine Freisetzung von Noradrenalin statt (Mc LEAN et al., 23;

MOORE et al., 33a), andererseits wirkt Amphetamin auf Grund seiner Struktur analogie zum Noradrenalin als direkt wirkendes Sympathomimetikum, d. h. es reagiert auch unmittelbar mit dem Rezeptor (VAN ROSSUM et al., 40; TREDELENBURG et al., 49). Außerdem ist die Aufnahme von markiertem Noradrenalin ins Gewebe in Gegenwart von Amphetamin geringer (VOGT, 52; GLOWINSKI et al., 15). Ob dies durch Hemmung des aktiven Transports wie für DMI und Kokain bewiesen, oder durch Verdrängung des Noradrenalins durch Amphetamin aus den spez. Bindungen in den Speichern verursacht ist, läßt sich an Hand der hierbei vorliegenden Untersuchungen nicht sagen. Jedenfalls ist die Hemmung der Noradrenalin-Aufnahme bei Kokain und DMI wesentlich stärker ausgeprägt als bei Amphetamin (SULSER et al., 47).

2. A k u t e u n d c h r o n i s c h e W i r k u n g e n v o n D e s m e t h y l i m i p r a m i n

Desmethyylimipramin (20 mg/kg) führt bei Ratten zu keinen deutlichen Verhaltensänderungen. Man beobachtet wohl nach 15 Minuten eine leichte Unruhe, die etwa 15 Minuten andauert. Aber eine gesteigerte Aktivität wie bei Kokain und Amphetamin tritt nicht auf. Im wesentlichen verhalten sich die Tiere nach DMI äußerlich unauffällig.

Bei höheren DMI-Dosen (45 mg/kg) oder bei 3x 20 mg/kg im Abstand von einer Stunde erschlaffen die Muskeln der Versuchstiere. Die Wirkung ähnelt der des Chlorpromazins. Beim Katalepsie-Test nach STILLE (44) hängt der Leib vorn durch. Wegen der Extremitätenschwäche ist das Laufen der Tiere fast ein Kriechen.

Wird über sieben Tage lang alle sechs Stunden 20 mg/kg DMI injiziert, verstärkt sich in den ersten Tagen die leicht sedative Wirkung der einmaligen Gabe. Nach drei Tagen beobachtet man eine Erregung und eine starke Aggressivität. Nach sechs Tagen sind fünfzig Prozent der Tiere gestorben. Die überlebenden Ratten sind auch nach Absetzen der Droge für ungefähr zwei Wochen untereinander noch sehr aggressiv.

Auf Grund der heute vorliegenden Kenntnisse vom Wirkungsmechanismus des DMI ist sicherlich die Hemmung des Noradrenalin-Rücktransports in die Zelle der entscheidende Faktor (MATUSSEK et al., 27).

Es ist jedoch nach dieser Erklärung nicht ganz verständlich, daß DMI an normalen Ratten oder am gesunden Menschen eher sedierend als antriebssteigernd wirkt (BRODIE et al., 8). In jedem Fall resultiert eine höhere Noradrenalin-Konzentration am Rezeptor, die eher zu einer Aktivierung als zu einer Dämpfung führen sollte. Eine Veränderung im Serotonin- und Noradrenalin-Gehalt des ZNS wurde aber vier Stunden nach DMI nicht gefunden (SULSER et al., 46). Selbst in der ersten Stunde nach DMI zeigen sich in eigenen Experimenten keine signifikanten Veränderungen im Amingehalt des ZNS, obwohl ein leichter Serotonin-Abfall (elf Prozent) zu beobachten ist. Dieser Befund läßt vermuten, daß unter DMI der Stoffwechsel des Serotonins verändert ist, und somit der dämpfende Effekt des DMI erklärt werden könnte. Denn Serotonin besitzt dämpfende, trophotrope Wirkungen im ZNS (MATUSSEK, 26). Es wurde daher der Stoffwechsel von Serotonin unter DMI-Behandlung mit C^{14} -markiertem 5-Hydroxy-Tryptophan untersucht. Aus 5-Hydroxy-Tryptophan wird *in vivo* durch Decarboxylierung Serotonin gebildet. Tab. 1 zeigt das Radioaktive Serotonin, das im

ZNS 60 Minuten nach der Injektion (i.p.) von C^{14} - 5-Hydroxy-Tryptophan aufgefunden wird:

Bei mit DMI behandelten Tieren wird eine signifikante Erniedrigung des C^{14} -Serotonins gefunden, die auf eine Veränderung im Serotonin-Stoffwechsel hinweist. Ob es sich dabei um eine stärkere Freisetzung von Serotonin, einen schnelleren Abbau oder eine geringere Aufnahme handelt, ist aus diesen Experimenten nicht ersichtlich. Die Decarboxylierung selbst wird von DMI nicht beeinflusst (PLETSCHER et al., 38). Ob in der Veränderung des Serotonin-Stoffwechsels die Ursache der sedierenden Eigenschaften des DMI beim normalen Tier liegt, läßt sich nicht eindeutig aussagen.

Versuch	Imp. mit Desmethylimipramin	g Hirn ohne	Differenz in %
1.	970	1265	33
2.	1370	3100	56

Tab. 1:

Einfluß von Desmethylimipramin auf die Serotonin-Menge im ZNS von Ratten nach Verabreichung von C^{14} -5-Hydroxy-Tryptophan (= 5-HTP). 30 Minuten nach Desmethylimipramin (20 mg/kg i.p.) wurden $210 \mu g$ 5-HTP = $21.0 \mu C/200 g$ (1. Versuch) bzw. $260 \mu g$ 5-HTP = $26.0 \mu C/200 g$ (2. Versuch) i. p. verabfolgt und 60 Minuten später die Tiere getötet. Aufarbeitung und Auftrennung s. experimenteller Teil.

3. Einfluß von Desmethyylimipramin auf die Kokain- und Amphetamin- Erregung

Aus den bisher diskutierten Wirkungsmechanismen der drei Pharmaka sollte man für Amphetamin eine Potenzierung der Erregung durch DMI erwarten, aber nicht für Kokain. Denn Kokain unterscheidet sich in der Hemmung des Noradrenalin-Rücktransports im Gegensatz zu Amphetamin nicht von DMI. DMI verlängert jedoch die Dauer der Kokain- und Amphetamin-erregung (Abb. 5) und verstärkt ihre Intensität (Abb. 6).

Es ist verständlich, daß die Amphetaminwirkung, die zur Freisetzung von Noradrenalin führt, durch DMI nach dem gezeigten Stoffwechselschema (s. Abb. 1) potenziert wird. Die Potenzierung der Kokainwirkung deutet jedoch darauf hin, daß Kokain und DMI im Hinblick auf die Hemmung der Noradrenalin-Aufnahme entweder an verschiedenen Orten des aktiven Transports angreifen, oder zu verschiedenen Zeiten ihre maximale Wirkung an der "Membranpumpe" entfalten. Auf dieses Problem wird noch einmal später eingegangen (s. S. 37).

Wie aus Abb. 6 ersichtlich ist, setzt die Amphetamin-erregung unter DMI später ein, als bei der Kontrolle. Dieser Unterschied ist eventuell dadurch bedingt, daß die Amphetaminaufnahme in die Zelle ebenfalls gehemmt wird, was bei der Strukturanalogie von Amphetamin und Noradrenalin denkbar ist. Auf der anderen Seite könnten sich darin die dämpfenden Eigenschaften des DMI zeigen, auf die oben hingewiesen wurde. Dieser antagonistische Effekt des DMI gegenüber Amphetamin wird im Verlauf der DMI-Wirkung geringer (Abb. 7). Denn zwei und drei Stunden nach DMI tritt die Amphetamin-Erregung früher ein als nach der ersten und vierten Stunde.

Ähnlich ist es beim Kokain im Hinblick auf die Stärke und Dauer der motorischen Hyperaktivität (Abb. 7). Die Ursachen dafür, ebenso wie für die Umkehr des Effekts in der vierten Stunde lassen sich heute noch nicht genau erklären. Aus den Untersuchungen geht jedoch hervor, daß im Verlauf der DMI-Einwirkung verschiedene Phasen in der Wirkung direkten und indirekten Sympathomimetika gegenüber nachweisbar sind.

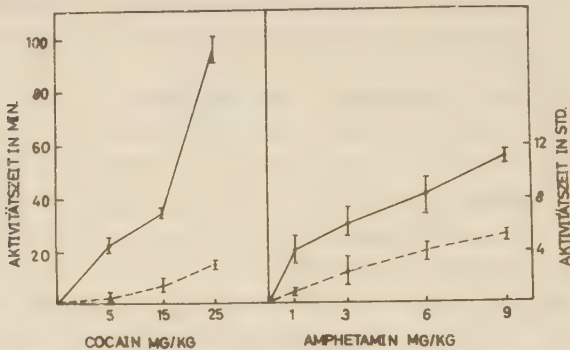


Abb. 5. Verlängerung der Kokain(li)- und Amphetamin-Erregung (re) durch DMI. Dosiswirkungskurve für Kokain und Amphetamin.

DMI wird 30 Min. vor der jeweiligen Testdosis injiziert. Gemessen wird die Dauer (Min.) der für die Testsubstanz typischen Bewegung. Es werden Gruppen von vier bis acht Tieren benutzt. Vertikale Linien zeigen die Standardabweichung.

- : mit DMI Vorbehandlung
- - -•- : Kontrollen

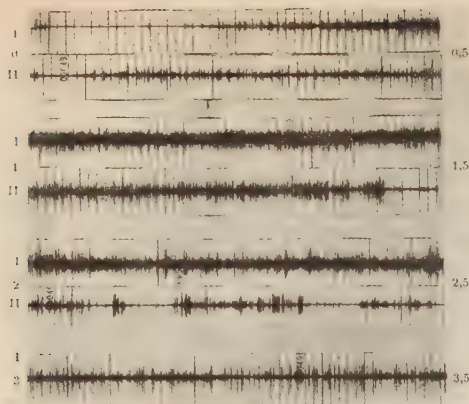


Abb. 6. Verstärkung und Verlängerung der Amphetamin-Erregung durch DMI
 I.) DMI (20 mg/kg) 30 Min. vor Amphetamin (1 mg/kg).
 II.) Amphetamin (1 mg/kg) ohne DMI-Vorbehandlung.
 0-3,5: Zeit nach Amphetamin-Injektion in Stunden,
 Vorschub 1 cm/min. Aufzeichnung von links nach rechts.

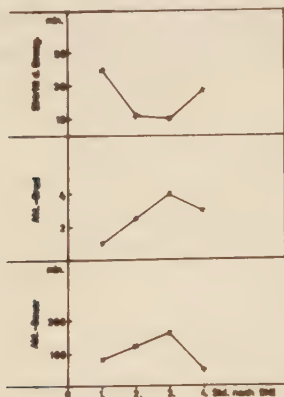


Abb. 7. Wirkung von Kokain bzw. Amphetamin im Verlauf der DMI-Behandlung. Ein, zwei, drei, vier Stunden nach DMI wird Kokain bzw. Amphetamin injiziert. Für jedes Intervall wird eine neue, nur mit DMI behandelte Gruppe von vier bis sechs Ratten benutzt.
 unten: Dauer (Min.) der Erregung nach Kokain (20 mg/kg)
 Mitte: Grad der Erregung nach Kokain (20 mg/kg) (siehe Material und Methoden S. 48)
 oben: Eintritt der Erregung nach Amphetamin (3 mg/kg).

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die untersuchten Pharmaka Kokain und Amphetamin verstärken die Aktivität von Ratten in qualitativ unterschiedlicher Weise und durch verschiedene Angriffspunkte im Catecholamin-stoffwechsel. Kokain bewirkt eine Laufaktivität über eine Freisetzung und eine Hemmung des Rücktransportes von Noradrenalin. Nach Amphetamin wird eine stereotopieähnliche Antriebssteigerung beobachtet, die auf eine direkte Reaktion mit dem Catecholaminrezeptor und einer Noradrenalin-Freisetzung zurückzuführen ist. DMI, allein appliziert, läßt nur im chronischen Experiment eine gewisse Antriebssteigerung, nämlich Aggressivität, vermuten. DMI verstärkt dagegen die Kokain- und Amphetaminerregung, was durch die Hemmung des Noradrenalin-Rücktransportes verursacht ist. In der Aktivierung zentraler Strukturen, in denen die Catecholamine eine wesentliche Rolle bei der Nervenregung spielen, wird ein entscheidender Mechanismus der Antriebssteigerung gesehen.

III. Die Sedation und der Antagonismus zur Antriebshemmung

E i n l e i t u n g

Der Gegensatz der beschriebenen Antriebssteigerung ist die Hemmung des Antriebs, die in Analogie zur Definition der Erregung eine Dämpfung oder Verminderung der motorischen Aktivität beinhaltet. Die Dämpfung reicht von der minimalen Herabsetzung der gewöhnlich an Tieren zu beobachtenden spontanen lokomotorischen Aktivität bei der Erkundung der Umgebung (exploratory behaviour) über eine Sedation, in der die Tiere gegenüber Außenreizen unempfindlich sind, bis zur ausgesprochen kataleptischen Starre. Dazu kommt noch ein charakteristisches Aussehen und eine typische vegetative Symptomatik (s. S. 20). Der Antagonismus zur Antriebshemmung beinhaltet eine Abschwächung oder Aufhebung der Sedation bzw. der Katalepsie bis zum Umschlag der Aktivitäts-Dämpfung in eine motorische Hyperaktivität.

Im vorangehenden Abschnitt wurde eine Antriebssteigerung auf eine Erhöhung der Catecholamin-Konzentration an spezifischen Rezeptoren zurückgeführt. Reserpin ist ein Sedativum, das die Konzentration von Noradrenalin und Serotonin im Hirngewebe bei hoher Dosierung (5-10 mg/kg), zum Beispiel bei Kaninchen, bis auf zehn Prozent der normalen Höhe reduziert. In ähnlicher Weise wirken die Benzochinolizine. PLETSCHER et al. (37) beschrieben das Benzochinolizin als qualitativ gleiches, quantitativ unterschiedliches "Reserpin". Die Freisetzung von Noradrenalin findet in annähernd gleichem Ausmaß statt (bis zu fünfzehn bis fünfundzwanzig Prozent der Norm). Der entscheidende Unterschied zum Reserpin ist die kürzere Wirkungs-dauer des Benzochinolizins. Die Reserpinsedation dauert bis zu 72 Stunden. Die Sedation nach Benzochinolizin wird im folgenden beschrieben.

1. Akute und chronische Wirkungen von Benzochinolizin (Ro4 - 1284)

Nach der Injektion von 15 mg/kg Benzochinolizin tritt fünf bis zehn Minuten lang eine leichte Unruhe mit Piloerreaktion, Mydriasis und Exophthalmus auf. Die Tiere werden im Anschluß daran ruhiger, bis nach ungefähr dreißig Minuten die volle Sedation (Blepharospasmus) und Katalepsie mit starkem Rigor und leichtem Tremor ausgebildet sind. Die Tiere verharren in sogenannter "hunchback" Stellung und bekommen eine Diarrhoe. Nach drei bis fünf Stunden ist die Sedation und Katalepsie beendet.

Erhalten Ratten in Abständen von einer Stunde dreimal fünfzehn mg/kg Benzochinolizin, bleibt nach der zweiten Injektion das Stadium der Unruhe aus. Dies deutet darauf hin, daß das Verhalten bei der ersten Injektion durch die Ausschüttung der Amine bedingt ist. Bei der zweiten Injektion ist kein Noradrenalin für eine stärkere Ausschüttung mehr vorhanden. Ein sehr interessantes Phänomen wird fünfzehn bis dreißig Minuten nach der dritten Dosis beobachtet. In rhythmischen Abständen laufen die Tiere sprunghaft mit geschlossenen Augen und unkoordinierten Bewegungen durch den Raum. Abb. 8 zeigt eine Schrittfolge auf dem Bewegungsmesser. Im Vergleich zu Laufbewegungen nach Kokain und Amphetamin sind die Amplituden erhöht und weiter auseinandergezogen. Der Zustand hält ungefähr eine Stunde lang an. Dasselbe Verhalten zeigen Ratten nach einer hohen Dosis Benzochinolizin (45 mg/kg) und einer nach dreißig Minuten folgenden Standard-Dosis (15 mg/kg). Von besonderem Interesse ist dabei, daß nach einem "Sedativum" bei höherer oder chronischer Applikation auch compulsive Laufbewegungen auftreten. Welche Mechanismen

zu dieser Bewegung führen, läßt sich nicht eindeutig aussagen. Bei der Umkehr der Reserpinsedation mit DMI wird noch davon zu sprechen sein (s. S. 34).

Wird die gewöhnliche Dosis Benzochinolizin über acht Tage alle sechs Stunden verabfolgt, tritt in den ersten drei Tagen die Sedation nach kürzerer Zeit ein und ist von kürzerer Dauer. Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei chronischen Gaben von Reserpin am Kaninchen erzielt (HAGGENDAL, 18).

Während ursprünglich als Ursache der Reserpinsedation die Entspeicherung des ZNS von Serotonin (BRODIE et al., 7) bzw. Noradrenalin (CARLSSON et al., 11) angesehen wurde, wird heute die Hemmung der Serotonin bzw. Noradrenalin-Aufnahme in die Speicher innerhalb der Synapse als Ursache der Sedation stark in den Vordergrund gerückt (BRODIE et al., 9). Gegen die erste Annahme könnte man einwenden, daß nach Kokain und Amphetamin das Gehirn ebenfalls an Noradrenalin verarmt und trotzdem eine Antriebssteigerung resultiert. Diese Drogen setzten jedoch, wie gezeigt wurde, Noradrenalin zu den Rezeptoren frei. Reserpin aber entleert die Speicher, aus denen die freien Amine zunächst in das Zellplasma abgegeben werden. Dort wird durch Monoaminoxidase die größte Menge an Noradrenalin abgebaut, bevor es zum Wirkort gelangen kann. Allerdings erreicht ein Teil des freien Amins den Rezeptor. Dieses vorübergehende Überangebot an wirksamem Amin erzeugt die leichte Anfangserregung nach Benzochinolizin. Danach ist das Gewebe an Catecholaminen verarmt.

Sicherlich spielt also der Noradrenalin-Mangel eine entscheidende Rolle für die Sedation. Der Mangel wird durch

die Blockierung der Aufnahme in die Speicher durch Reserpin oder Benzochinolizin bewirkt. Darüber hinaus kann auch die Entspeicherung von Serotonin für den Sedationseffekt der Droge mit verantwortlich gemacht werden. Nach BRODIE et al. (9) soll die Blockierung der Speicher für Serotonin ein Serotonin-Überangebot an den Rezeptoren und damit die Sedation bewirken. Diese Deutung der Sedation ist nach dem oben Gesagten zumindest nur zum Teil richtig. Sicherlich kann mit einem Überangebot an Serotonin eine motorische Erregung gedämpft werden (N. MATUSSEK, 30). In welchem Maß Serotonin für die Sedation nach Reserpin entscheidend ist, konnte bisher noch nicht geklärt werden.

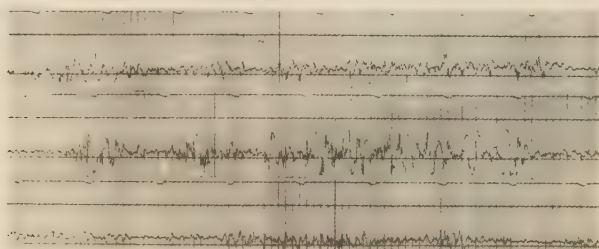


Abb. 8. Unterscheidung von Drogen-Wirkungen durch spezifische Bewegungsmuster.
oben: Kokain 20 mg/kg dreißig Min. nach Injektion
Mitte: Benzochinolizin, 15 mg/kg dreimal in Abständen von einer Stunde. Registrierung zwanzig Minuten nach der letzten Injektion
unten: Amphetamin 7 mg/kg eine Stunde nach Injektion
Zeitmarkierung: Sek. Vorschub: 6 cm/sek.
Aufzeichnung von links nach rechts

2. Die Wirkung von Kokain und Amphetamin

Wie im vorhergehenden Kapitel dargelegt ist, wird die Sedation nach Reserpin bzw. Benzochinolizin hauptsächlich durch einen Mangel von wirksamen Catecholaminen im ZNS verursacht. Eine Behebung des Catecholamin-Mangels müßte demnach die Sedation antagonistisch beeinflussen. Im folgenden wird daher versucht, mit den im Kapitel I besprochenen zentralen Sympathomimetika, die den Antrieb normaler Tiere über noradrenerge Mechanismen steigern, die Benzochinolizin-Sedation aufzuheben. Bei den Versuchen mit Kokain, das nur als indirektes Sympathomimetikum wirkt, ist die Art des antagonistischen Effekts auf die Sedation davon abhängig, ob Kokain vor oder nach Benzochinolizin verabfolgt wird. Auf jeden Fall wird die Katalepsie antagonistisch beeinflußt. Bei Gaben von Benzochinolizin nach Kokain wird der Eintritt verzögert (Abb. 9); eine schon bestehende Katalepsie wird durch Kokain unterbrochen (Abb. 10). Bis zu 25 mg/kg liegt zwischen Dosiserhöhung und Wirkung eine direkte Beziehung vor, bei höheren Dosen (30 und 35 mg/kg) eine reziproke.

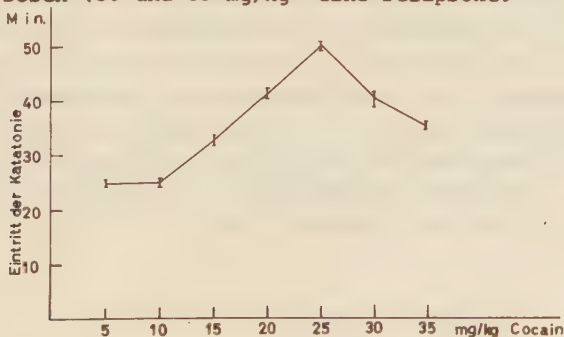


Abb. 9. Verzögerung des Eintritts der Katalepsie nach Benzochinolizin durch Kokain. Kokain wird 20 Min. vor Benzochinolizin injiziert. Die Zeit bis zum Eintritt der Katalepsie wird für den Dosisbereich von 5 - 35 Mg/kg Kokain bestimmt. Für jede Gruppe werden acht Tiere benutzt. Vertikale Linien zeigen die Standardabweichung.

In der Abb. 9 wird deutlich, daß höhere Dosen Kokain eine schwächere Wirkung besitzen als Dosen unter 25 mg/kg. Ein ähnlicher Effekt wurde von HAEFELY et al., (17) für die Antidepressiva vom Imipramintyp. als paradoxe Reaktion beschrieben. Die genannten Autoren konnten jedoch den paradoxen Effekt bei 10 mg/kg Kokain an peripheren Organen nicht nachweisen. In den hier gezeigten Experimenten tritt die paradoxe Reaktion ab 30 mg/kg Kokain auf, womit eine Parallele zwischen Kokain und den Thymoleptika sichtbar wird.

Eine weitere Ähnlichkeit zwischen Kokain und Desmethylimipramin wird deutlich, wenn man das Verhalten der Tiere im Verlauf der Kokainwirkung auf die Sedation beobachtet. Diese nun dargestellten Befunde lassen sich nur bei Gaben von Kokain vor Benzochinolizin erheben. Die Benzochinolizin-Injektion nach Kokain dämpft zunächst innerhalb von fünf Minuten die Kokainerregung ab. Dann schließt sich eine Erregung an, die stärker ist, als die Anfangserregung nach einer einzelnen Benzochinolizin-Gabe. Mit den Zeichen eines erhöhten Sympathiko-Tonus (Exophthalmus, Piloerreaktion) läuft das schreckhafte Tier unruhig umher. Der Gang ist nicht gestört. Dieser hier als 1. Erregungsstadium bezeichnete Zustand dauert je nach Dosis bis zu dreißig Minuten. Erst nach dieser Zeit werden die Ratten kataleptisch. Bei Kokaindosen über 20 mg/kg tritt bei einem Teil der Tiere überhaupt keine Katalepsie mehr auf, während andere nur ein kurzes kataleptisches Stadium durchlaufen. Bei insgesamt dreißig bis vierzig Prozent der Tiere beobachtet man dann ein 2. Erregungsstadium. (Die Werte von Abb. 9 stammen also nur von den Tieren, die tatsächlich in die Katalepsie gekommen sind).

Im zweiten Erregungsstadium nach Kokain-Benzochinolizin sind die Tiere im Gegensatz zum ersten Erregungsstadium und zur reinen Kokainerregung nicht schreckhaft. Sie zittern nicht und zeigen keine Piloerreaktion, doch meist einen starken Blepharospasmus. Sie laufen "wie aufgezogen" durch den Raum, an Hindernissen anstoßend, über andere Tiere kletternd, was normale Tiere nicht tun. Die Extremitäten werden schwerfällig und ungleichmäßig bewegt. Dieses Stadium der Desorientierung und des unkoordinierten Laufens dauert 20 bis 120 Minuten mit Pausen von 5 bis 10 Minuten, in denen die Tiere sediert sind.

Das erste Erregungsstadium bei der Behandlung mit Kokain-Benzochinolizin läßt sich auf die beim Kokain (s. S. 24) und Benzochinolizin in der ersten Phase beschriebenen Mechanismen (s. S. 20) zurückführen. Durch Benzochinolizin tritt nämlich zusätzlich zu dem Freisetzungseffekt des Kokains eine starke Freisetzung von Noradrenalin auf, die zu dem Erregungssyndrom führt. Wie weit daran die zweite Eigenschaft des Kokains, den Rücktransport in die Zelle zu blockieren, beteiligt ist, läßt sich an Hand unserer Versuche nicht entscheiden. Dieser Effekt, der die Noradrenalin-Inaktivierung am Rezeptor verhindert, ist vielmehr der entscheidende Faktor für das zweite Erregungsstadium. Darin zeigt sich eine deutliche Analogie zum Desmethylimipramin. Darauf wird ausführlich im nächsten Abschnitt eingegangen.

Daß es sich beim ersten Erregungsstadium um eine noradrenerge, zentrale Erregung handelt, läßt sich ferner dadurch zeigen, daß Hydergin (4 mg/kg vierzig Minuten vor Kokain) und Dihydroergotamin (10 mg/kg sechzig Minuten vor Kokain),

beides zentrale Sympatholytika, in der Lage sind, diese Erregung zu verhindern. Im Gegensatz dazu hat Ecolid (5 mg/kg zwei Stunden vor Kokain), ein Ganlienblocker und Segontin (20 mg/kg zwanzig Stunden vor Kokain), ein langsamer Aminfreisetzer mit sympatholytischen Eigenschaften, keinen Einfluß auf das erste Erregungsstadium.

Ähnlich wie durch Kokain wird die Benzochinolizin-Katalepsie durch Amphetamin (3 mg/kg) antagonistisch beeinflusst. Beim Amphetamin ist es im Gegensatz zum Kokain für den katalepsie-antagonistischen Effekt ohne Bedeutung, ob Amphetamin vor oder nach dem Benzochinolizin verabfolgt wird. Das katalepsiefreie Intervall ist umso länger, je später nach Benzochinolizin Amphetamin verabfolgt wird (Abb. 10). Auffallend ist dabei der Unterschied zwischen der zweiten und dritten Stunde. Es ist möglich, daß dies mit dem Noradrenalin-Speicherungsvermögen zusammenhängt, das zwischen der dritten und vierten Stunde nach Benzochinolizin zurückkehrt. Damit würde die indirekt wirkende Komponente des Amphetamins wieder stärker zur Geltung kommen und nicht nur die direkte.

Ein zweites Erregungsstadium tritt nach Amphetamin weder bei Gaben vor noch nach Benzochinolizin auf. Dieser Unterschied zum Kokain macht den Wirkungsmechanismus der Reserpinumkehr deutlich, der im folgenden erklärt werden soll.

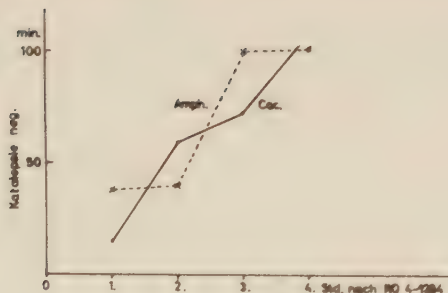


Abb. 10. Aufhebung der Katalepsie nach Benzochinolizin durch Kokain und Amphetamin für verschiedene Zeitintervalle (ein bis vier Stunden) zwischen den Drogen.

Für jeden Zeitintervall werden Gruppen zu vier Ratten benutzt. Die Zeit ist gemessen (Min.) in der bei dem Einzeltier (für Kokain) oder bei fünfzig Prozent der Tiere (für Amphetamin) die Katalepsie aufgehoben ist.

•————• = Kokain (20 mg/kg)

x-----x = Amphetamin (3 mg/kg)

3. Wirkung von Desmethyylimipramin auf die Sedation nach Benzochin- olin (Ro4 - 1284)

Nach den zentralen Sympathomimetika, Kokain und Amphetamin, wird nun der Einfluß von DMI auf die Benzochinolin-sedation untersucht. Werden Ratten mit DMI (20 mg/kg) vorbehandelt, so wird der Eintritt der Katalepsie nach Benzochinolin zeitlich nicht beeinflusst. Indes verläuft die Sedation flacher, ohne starken Blepharospasmus. Rigor und Diarrhoe sind nicht zu beobachten. Wählt man als Abstand zwischen DMI und Ro4 - 1284 ein Intervall von dreißig Minuten, beginnen durchschnittlich siebzig Prozent der Tiere ein bis zwei Stunden nach DMI stereotyp und desorientiert in rhythmischen Abständen zu laufen. Dabei lassen sich die Tiere auch von hohen Gegenständen herabfallen, was nach Amphetamin und Kokain allein appliziert, auch im Stadium höchster Erregung nicht zu beobachten ist. In der Hyperaktivitätsphase sind die Tiere nicht kataleptisch. Die Bewegungen ähneln denen nach Kokain - Ro4-1284 (s. o.). Sie sind jedoch etwas flüssiger und schneller, und die motorische Hyperaktivität nach DMI-Ro4-1284 hält länger an. Erregungs- und Ruheperioden wechseln untereinander ab. In der Mitte der Hyperaktivitätszeit ist die Periodizität von längeren Laufabschnitten unterbrochen. Im Maximum der Hyperaktivität sind kaum noch Ruhephasen vorhanden (Abb. 11). Die Einzelbewegungen sind zunächst gleichmäßig und von hoher Amplitude (Abb. 12). Der Eintritt der Hyperaktivität unter der Behandlung mit einer Reserpin ähnlichen Droge wird Umkehr der Sedation genannt. Der oben angegebene Prozentsatz an Tieren, die bei den einzelnen Experimenten durchschnittlich hyperaktiv wurden, stimmt mit der von anderen Autoren angegebenen Zahl überein. (BICKEL et al., 4).

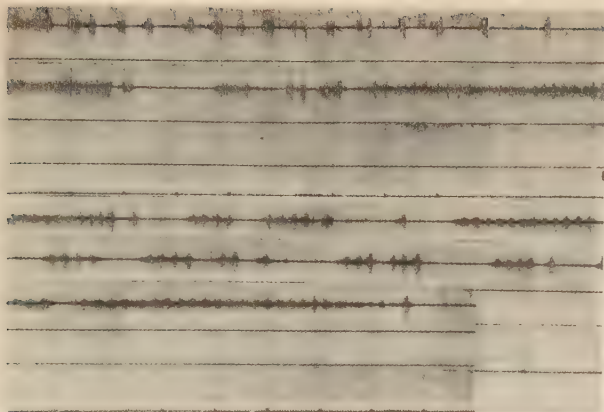


Abb. 11. Beginn (2 Zeilen oben) und Ausschnitt aus der Hauptphase (3 Zeilen unten) der motorischen Hyperaktivität nach DMI (20 mg/kg) - Ro4-1284 (15 mg/kg), registriert im Bewegungsmesser.

Aufzeichnung von rechts nach links
Zeitmarkierung: sec.

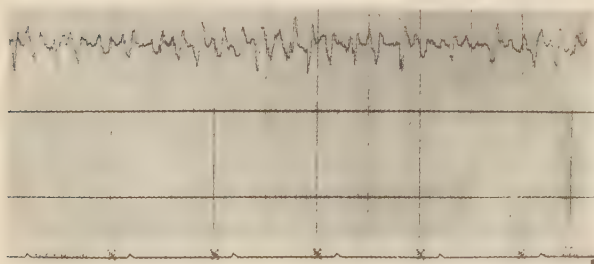


Abb. 12. Einzelbewegungen einer Ratte in der Hauptphase der motorischen Hyperaktivität nach DMI - Ro4-1284 registriert, Ausschnitt aus Abb. 11

Aufzeichnung von rechts nach links
Zeitmarkierung: sec.

Zunächst ist zu vermuten, daß besondere individuelle Stoffwechseleigenschaften der Tiere für diese unterschiedliche Reaktion der Tiere verantwortlich sind. Diese Annahme konnte ausgeschlossen werden, denn wiederholt man die DMI-R04-1284-Behandlung an verschiedenen Tagen bei derselben Gruppe Ratten, reagiert das einzelne Tier jeweils unterschiedlich. An einigen Tagen tritt die Hyperaktivität auf, an anderen nicht.

Um festzustellen, ob im zeitlichen Ablauf der DMI-Wirkung Unterschiede im Auftreten der Sedationsumkehr zu beobachten sind, wurde Ro4-1284 zu verschiedenen Zeiten nach DMI injiziert. In allen Versuchsreihen werden acht Stunden nach DMI die meisten hyperaktiven Tiere gefunden. Tiere, die zwei Stunden nach DMI Benzochinolizin erhielten, kommen im Gegensatz zu den anderen Gruppen alle in die motorisch hyperaktive Phase (Abb. 13). Über die Ursache dieses maximalen Wirkungseintritts nach acht Stunden lassen sich an Hand der bisherigen Kenntnisse vom Stoffwechsel des DMI keine genauen Aussagen machen. Im Organismus wird DMI zu mehreren Produkten abgebaut, über deren biologische Wirkung bisher noch nichts bekannt ist. So wäre es zum Beispiel denkbar, daß gewisse antagonistisch wirkende Stoffwechselprodukte bis zu diesem Zeitpunkt abgebaut sind. Diese Möglichkeit ist ebenso wie die Frage, ob die Hemmung des Rücktransports von Noradrenalin durch DMI in die Zelle zu diesem Zeitpunkt erst das Maximum erreicht, bisher noch nicht untersucht worden.

Die Hemmung des Rücktransports in die Zelle ist jedoch nur ein Faktor, der für die Umkehr der Reserpin- bzw. Benzochinolizin-Sedation verantwortlich zu machen ist. Wie oben schon erwähnt (s. S. 3) ist dies der Hauptschritt

der Noradrenalin-Inaktivierung am Rezeptor, der bei einer Blockade zu einem Anstieg der Noradrenalin-Konzentration am Rezeptor führt. Die Freisetzung des Noradrenalins durch Reserpin oder Benzochinolizin kann nicht zur Umkehr der Sedation führen, wie von anderen Autoren angenommen wird (SULSER et al., 48), den die charakteristische Hypermotorik tritt erst zu dem Zeitpunkt auf, wenn die Hauptmenge von Noradrenalin (etwa nach dreißig Minuten) (PAULSEN et al., 36) schon freigesetzt ist, und hält noch lange über diesen Zeitpunkt hinaus an.

Damit die antriebssteigernde Komponente des DMI sichtbar wird, muß eine Eigenschaft des Benzochinolizins bzw. Reserpins hinzukommen. Dies ist die oben beschriebene (s. S. 21) Hemmung der Noradrenalin-Aufnahme in die Speicher. Dadurch gelangt das in großer Menge synthetisierte Noradrenalin (PAULSEN et al., 36; UDENFRIEND et al., 51; BURACK et al., 10) statt in die Speicher direkt an den Rezeptor. Diese Noradrenalin-Menge allein würde nicht ausreichen, um zu einer Hyperaktivität zu führen. Durch Hemmung des Rücktransports wird die Noradrenalin-Wirkung potenziert (TRENDELENBURG et al., 50), so daß es zu dem charakteristischen Syndrom der motorischen Hyperaktivität kommt. Diese Interpretation der DMI-Wirkung wird gestützt durch die Bestimmung des Noradrenalin- und Serotonin-Gehalts zu dem Zeitpunkt der Aminfreisetzung durch Benzochinolizin unter DMI-Vorbehandlung.

In der ersten Stunde nach Benzochinolizin wird die Hauptmenge der Amine freigesetzt. In dieser Zeit wird folglich die größte Menge Amin durch DMI am Rücktransport in die Zelle gehindert und vor dem Abbau durch Monoaminoxydase geschützt. Diese funktionelle Hemmung des Abbaus spiegelt sich in einer verringerten Entleerung des Hirngewebes von biogenen Aminen wieder (Abb. 14 und 15).

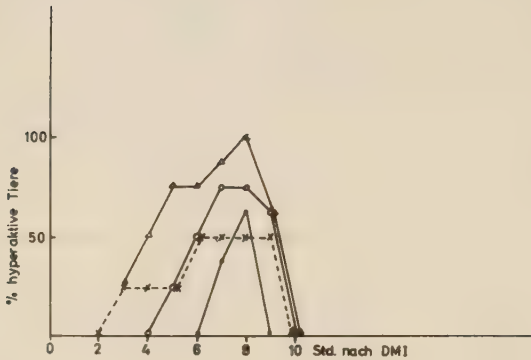


Abb. 13. Zeitlicher Verlauf der motorischen Hyperaktivität für verschiedene Intervalle zwischen DMI-Ro4-1284 (ein bis vier Stunden). Es werden Gruppen zu vier Tieren für jedes Intervall benutzt. Für jede Stunde nach DMI wird der durchschnittliche Prozentsatz an hyperaktiven Tieren bestimmt.

x-----x 1 Stunde nach DMI (20mg/kg) ist Ro4-1284
 (15 mg/kg) injiziert
 Δ-----Δ 2 Stunden nach DMI " "
 o-----o 3 Stunden nach DMI " "
 .----- . 4 Stunden nach DMI " "

Für jede Stunde wird der durchschnittliche Prozentsatz an hyperaktiven Tieren bestimmt. In der Abbildung wird die Zeit nach der DMI-Injektion gerechnet.

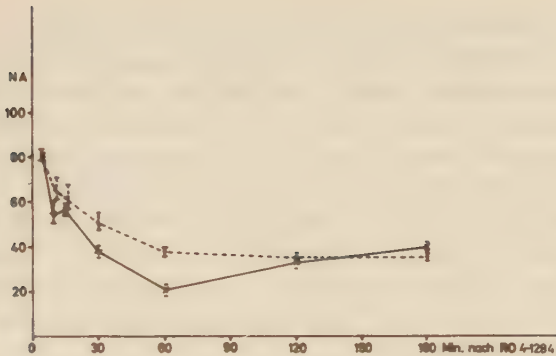


Abb. 14. Einfluß von DMI und Ro4-1284 auf den Noradrenalinhalt von Rattenhirn.

Abzisse: Zeit nach Ro4-1284 in Minuten

Ordinate: Prozentuale Abweichung vom Kontrollwert = 100%

----- DMI (15 mg/kg) dreißig Min. vor Ro4-1284 (1mg/kg)

x _____ x Ro4-1284 ohne DMI-Vorbehandlung

Mittelwerte und Standardabweichung (vertikale Linien)
aus drei bis fünf Einzelbestimmungen.

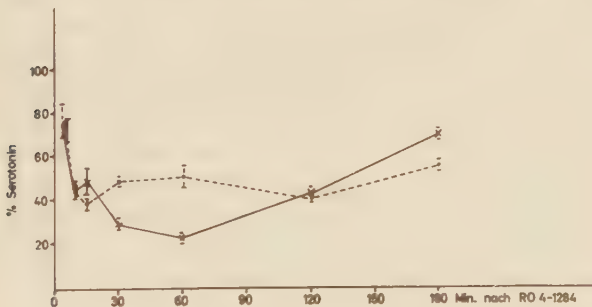


Abb. 15. Einfluß von DMI und Ro4-1284 auf den Serotoninhalt von Rattenhirn.

Abzisse: Zeit nach Ro4-1284 in Minuten

Ordinate: Prozentuale Abweichung vom Kontrollwert = 100%

----- DMI (15 mg/kg) dreißig Min. vor Ro4-1284 (1mg/kg)

x _____ x Ro4-1284 ohne DMI-Vorbehandlung

Mittelwerte und Standardabweichung (vertikale Linien)
aus drei bis fünf Einzelbestimmungen.

Bei der verwendeten Dosierung von Benzochinolizin sind nach zwei Stunden (1 mg/kg) die Aminkonzentrationen von DMI vorbehandelten Hirnen und die der Kontrollen wieder auf demselben Niveau. Die jetzt vom Abbau durch DMI geschützten Aminmengen sind durch die verwendeten Methoden der Aminbestimmung nicht mehr meßbar. Ähnliche Verhältnisse zeigt die Wirkung von DMI auf die Noradrenalin-Freisetzung im Kälte-Schwimmstress (s. S. 43). Die Noradrenalinentleerung wird unter diesen Stress-Bedingungen durch DMI abgeschwächt, die Serotonin-Erhöhung aber nicht zusätzlich verstärkt.

Ein vergleichbarer Mechanismus wie hier für die Umkehr der Reserpinsedation durch DMI diskutiert wird, ist für das Zustandekommen des zweiten Erregungsstadiums bei der Kokain-Benzochinolizin-Applikation anzunehmen (s. S. 24). Unter der Behandlung von Kokain ist wie bei DMI die Noradrenalin- und Serotonin-Abnahme nach Benzochinolizin verzögert (Abb. 16 und 17). Außerdem wird erklärlich, daß nach Amphetamin, das nur eine schwache Blockierung der Noradrenalin-Aufnahme bewirkt, keine Umkehr der Sedation in Erscheinung tritt. Die Hypermotorik nach mehrmaliger Benzochinolizin-Applikation könnte nach dieser Interpretation durch eine sehr starke Speicherblockierung verursacht werden. Eine anticholinerge Wirksamkeit des DMI (SULSER et al., 47) spielt für die Umkehr der Reserpinsedation sichtlich keine entscheidende Rolle, da die cholinolytische Wirkung beim DMI schwächer als beim Imipramin (HERZ, 21) die antriebssteigernde Komponente jedoch wesentlich stärker ist (SULSER et al., 46).

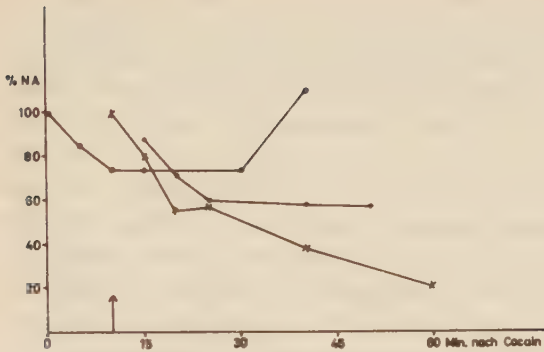


Abb. 16. Einfluß von Kokain und Ro4-1284 auf den Noradrenalingehalt von Rattenhirn.
Abscisse: Zeit nach Kokain in Minuten
Ordinate: Prozentuale Abweichung vom Kontrollwert = 100%

○ ——— ○ Kokain (10 mg/kg)
x ——— x Ro4-1284 (1 mg/kg) bei ↑ injiziert

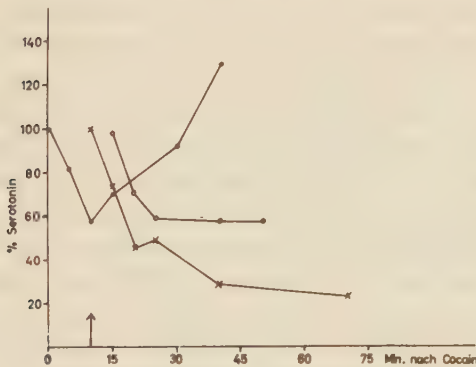


Abb. 17. Einfluß von Kokain und Ro4-1284 auf den Serotoningehalt von Rattenhirn.
Abscisse: Zeit nach Kokain in Minuten
Ordinate: Prozentuale Abweichung vom Kontrollwert = 100%

○ ——— ○ Kokain (10 mg/kg)
x ——— x Ro4-1284 (1 mg/kg) bei ↑ injiziert
· ——— · Kokain und Ro4-1284

Mittelwerte aus drei Einzelbestimmungen

4. Einfluß von Kokain und Amphetamin auf die Kombination von Desmethyylimipramin und Benzo-chinolizin (Ro4-1284)

In Kapitel I wurde gezeigt, daß DMI die Wirkung von Kokain und Amphetamin potenziert. Um die Mechanismen, die für die Umkehr der Reserpinsedation verantwortlich sind, besser kennenzulernen, wurde der Einfluß von Kokain und Amphetamin an DMI-Ro4-1284 behandelten Tieren geprüft.

Nach den obigen Ausführungen wird der Eintritt der Katalepsie nach Ro4-1284 umso stärker verzögert oder gar aufgehoben, je mehr das noradrenerge System aktiviert ist. Diese Annahme wurde im folgenden durch Experimente weiter gestützt, in denen Reihenfolge und Zeitabstand der Drogen variiert wurden. Dabei bleibt Dosis und Zeitabstand von dreißig Minuten zwischen DMI und Ro4-1284 in allen Versuchen konstant. Untersucht wurde die Verzögerung des Katalepsie-Eintritts und ihre Verstärkung durch DMI.

Die Wirkung von 10 mg/kg Kokain fünf Minuten vor dem Ro4-1284 wird von DMI verstärkt (Abb. 18). Wird die gleiche Dosis Kokain zwanzig Minuten vor dem Ro4-1284 injiziert, ist die Verstärkung durch DMI weniger ausgeprägt. Diese Kokain-Dosis kann jetzt zu dem Zeitpunkt des Katalepsie-Eintritts nicht mehr so viel Noradrenalin freisetzen. Eine größere Kokain-Dosis (20 mg/kg) bewirkt jedoch eine längere und stärkere Freisetzung von Noradrenalin, so daß auch zwanzig Minuten vor Ro4-1284 noch eine weitere Verzögerung des Katalepsie-Eintritts durch DMI beobachtet werden kann. Gibt man Kokain in höherer Dosis (20 mg/kg)

zu einem Zeitpunkt, in dem durch Ro4-1284 die Noradrenalin-Speicher im wesentlichen entleert sind (fünfzehn Minuten nach Ro4-1284), ist für die Freisetzung durch Kokain nicht mehr genügend Noradrenalin vorhanden, um eine DMI-Wirkung zu sehen. Der Noradrenalin-Mangel ist also ein entscheidender Faktor für den Eintritt der Katalepsie. Dieser Mangel wird durch Noradrenalin-Freisetzung zum Rezeptor dann behoben, wenn noch Noradrenalin zur Verfügung steht.

Nach den oben genannten Drogenkombinationen mit DMI-Kokain-Ro4-1284 tritt bei siebzig Prozent der Tiere eine Hyperaktivität auf, die der Umkehr der Sedation nach DMI-Ro4-1284 gleich ist. DMI blockiert möglicherweise zu dem Zeitpunkt der Umkehr die Aufnahme von Noradrenalin so stark, daß eine zusätzliche Blockierung durch Kokain, die aus den obigen Experimenten (s. S. 24) vermutet werden kann, nicht zur Wirkung kommt. Dieses Ergebnis ist ein Hinweis auf die funktionelle Ähnlichkeit im Mechanismus der Sedationsumkehr durch DMI und Kokain. Weshalb bei diesen Experimenten DMI nicht die Kokain-Wirkung verstärkt, muß im Augenblick noch ungeklärt gelassen werden.

Die direkte Wirkung am Noradrenalin-Rezeptor durch Amphetamin macht eine Verfügbarkeit von Noradrenalin nicht zur Bedingung der DMI-Verstärkung (Abb. 18). Bei Gaben von Amphetamin vor und nach Ro4-1284 wird der Katalepsie-Eintritt durch DMI weiter verzögert. Die direkte Wirkung von Amphetamin wird in jedem Fall durch DMI verstärkt.

Ein späteres Stadium der Hyperaktivität tritt nicht auf. Allerdings machen die mit DMI und Amphetamin vorbehandelten Ratten ein Erregungsstadium unmittelbar nach der Injektion von Ro4-1284 durch, das fünfzehn Minuten dauert. Abb. 19 zeigt, daß die Amphetaminerregung die nach Ro4-1284 auftretende Erregung verdeckt. Unter DMI wird die Noradrenalin-Ausschüttungsphase durch Ro4-1284 in der auftretenden starken Erregung direkt sichtbar.

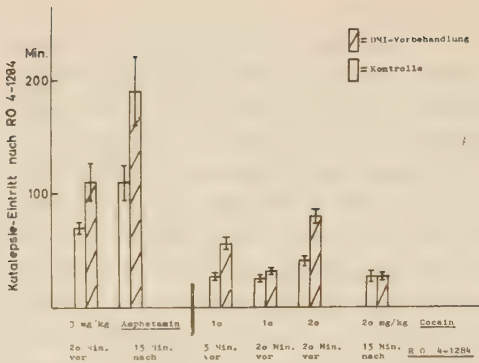


Abb. 18. Wirkung von DMI auf die Verzögerung des Katalepsieeintritts nach Ro4-1284 durch Kokain und Amphetamin: Veränderungen der Reihenfolge, des Intervalls und der Dosierung sind angegeben.

Ordinate: Zeit bis zum Eintritt der Katalepie nach Ro4-1284 in Minuten.

Mittelwerte aus vier bis acht Tieren
Vertikale Linien zeigen die Standardabweichung.



Abb. 19. Einfluß von DMI auf die kurze Aktivitätssteigerung nach Ro4-1284 (bei Pfeil) unter der Vorbehandlung mit Amphetamin
oben: DMI 45 Min. vor Ro4-1284, Amphetamin 15 Min. vor
unten: Amphetaminkontrollen Ro4-1284
Aufzeichnung von links nach rechts.
Gesamtaufzeichnung: 30 Minuten.
Standarddosierungen.

5. Das Erschöpfungssyndrom nach Stress und seine pharmakologische Beeinflussung

Ausgangspunkt für die folgenden Experimente ist die Beobachtung, daß Ratten nach einem akuten Kälte-Schwimmstress ein Verhalten zeigen, das dem nach Benzochinolizin ähnlich sieht. Die Ratten müssen in 15° C kaltem Wasser (20 cm tief) bis zur Erschöpfung, die nach ungefähr zehn Minuten eintritt, schwimmen. Danach sind die Tiere im Mittel sechsundvierzig Minuten ($\pm$ vierzehn Minuten, N=12) lang kataleptisch. Rigor, Blepherospasmus und Zittern sind zu beobachten. Zunächst wird versucht, diesen Erschöpfungszustand pharmakologisch zu unterbrechen. Eine kombinierte Behandlung mit DMI (20 mg/kg) und nach dreißig Minuten folgendem Amphetamin führte zu einer Hypermotorik, die qualitativ von der Amphetaminerregung zu unterscheiden ist. In Abb. 20 ist die Aktivität registriert. Die zeitliche Aufschlüsselung der hypermotorischen Phasen zeigt nicht nur eine langsame Periodik (dreißig/Minuten), sondern auch eine höher frequente Periodik der Aktivität. Die beobachtete Hypermotorik ähnelt der Umkehr der Reserpinsedation durch DMI.

Dieses Experiment deutet darauf hin, daß nach dem Stress wie bei Reserpin eine Störung in der Catecholaminspeicherung vorliegt. Tatsächlich wurde nach dem Stress eine Freisetzung von Noradrenalin gefunden (BARCHAS et al., 6; LEVI et al., 25).

In eigenen Untersuchungen wurde bestätigt, daß bis zu einer Stunde nach dem akuten Kältestress der Noradrenalin-Gehalt im ZNS sinkt, der Serotonin-Gehalt dagegen erhöht

ist (RÜTHER et al., 41). In Abb. 21 ist der Einfluß von DMI auf diese Aminveränderung dargestellt. Die Noradrenalin-Abnahme nach Kältestress ist unter DMI-Vorbehandlung verringert, die Serotonin-Zunahme bleibt im wesentlichen unbeeinflußt. Dieser Befund bestätigt die obige Deutung (s. S. 34) der DMI-Wirkung: DMI hemmt die Wiederaufnahme von Noradrenalin, das aus der Zelle freigesetzt wird, und schützt es somit vor dem Abbau durch die Monoaminoxydase. Im Verhaltensexperiment spiegelt sich die DMI-Wirkung auf den Catecholamin-Stoffwechsel in einer verringerten Katalepsiezeit nach dem Stress wieder. (Katalepsie-Zeit: dreiundzwanzig Minuten ($\pm$ achtzehn Minuten, $N=6$). Die Unterschiede und Parallelen zwischen dem Stress und der Reserpinwirkung sind offensichtlich. Während im Gegensatz zur letzteren nach Stress der Serotonin-Gehalt im ZNS ansteigt, sinkt bei beiden der Noradrenalin-Gehalt, was mit einer Katalepsie einhergeht. Diese kann nach dem Stress durch DMI verkürzt werden, da Serotonin nicht freigesetzt und somit nicht durch DMI wie bei der Reserpinsedation verstärkt wird. Die Störung im Catecholamin-Stoffwechsel kann in der verringerten Speicheringfähigkeit wie bei Reserpin vermutet werden. (Diese Vermutung wurde in letzter Zeit in Aufnahmeexperimenten mit H^3 -Noradrenalin experimentell bestätigt (ACKENHEIL, 1). Ein indirekter Beweis ist der Einfluß von Kokain auf das Erschöpfungssyndrom. Dreißig Minuten (oder 60 Minuten) nach dem Stress wird Kokain (20 mg/kg) injiziert. In der Zeit, in der nur mit Kokain behandelte Ratten erregt sind, wird auch bei gestressten Ratten ein Gipfel der Hypermotorik beobachtet. Eine zweite Erregung findet sich bei siebenzig bis achtzig Prozent der Tiere ($N = 14$) zwischen achtzig und hundertzwanzig Minuten nach Kokain, und zwar zu einer

Zeit, in der die Erregung der Kontrolltiere schon abgeklungen ist. Diese zweite Erregung ähnelt im Verhalten der nach Kokain beobachteten Umkehr der Reserpinsedation und nicht einer typischen Kokainerregung. Als Erklärung der zweiten Erregung könnte der durch die tiefere Temperatur der Tiere verzögerte Abbau des Kokains angesehen werden. Diesem Einwand steht die Anfangserregung und die zur Kokainerregung unterschiedliche Qualität der beobachteten Umkehr des Erschöpfungssyndroms entgegen.

Mit den gezeigten Ergebnissen wird die Möglichkeit deutlich, ähnlich wie die Reserpinsedation auch das Erschöpfungssyndrom als Modell für das Studium von Antidepressiva, ihrer Wirkungsmechanismen und der Aufklärung von neurobiologischen Vorgängen bei der Depression zu verwenden. Denn beim Menschen führen extreme Belastungssituationen zu einer "chronisch reaktiven Depression" (v. BAEYER et al, 5). Man könnte sich vorstellen, daß ein Dauerreiz auf die Catecholamin-Speicher diese funktionell oder sogar morphologisch schädigt. In welcher Weise bei der endogenen Depression ähnliche, endogene Störungen vorliegen, ist heute noch unbekannt.

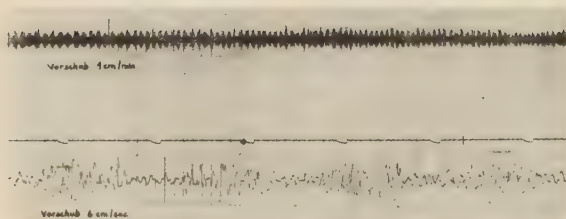


Abb. 20. Hyperaktivität nach akutem Kälte-
stress durch DMI und Amphetamin.

Stress: fünfzehn Minuten Schwimmen in Wasser
von 15° C

Sofort danach: DMI (20 mg/kg)

dreißig Minuten nach DMI: Amphetamin (5 mg/kg)

Oben: Langsame Periodik (Vorschub 1 cm/min.)

Unten: Schnelle Periodik (Zeitmarkierung: sec.)

Aufzeichnung von links nach rechts.

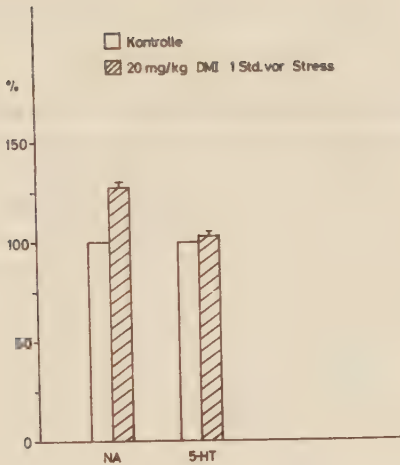


Abb. 21. Einfluß von DMI (20 mg/kg) auf die Noradrenalin- (NA) und Serotonin- (5-HT) Konzentration im Rattenhirn nach Stress im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren = 100%.

□ Kontrolle (nur Stress)
▨ DMI (eine Stunde vor Stress)

Mittelwerte aus 4 Doppelbestimmungen von je drei Hirnen mit Standardabweichung.

Z u s a m m e n f a s s u n g u n d S c h l u ß - f o l g e r u n g e n

Die durch Reserpin und Benzochinolizin verursachte Antriebshemmung äußert sich bei Ratten in Sedation und Katalepsie. Dieser Verminderung der motorischen Aktivität, die hauptsächlich auf eine Unfähigkeit der Catecholamin-Speicherung und somit auf einen Catecholamin-Mangel an spezifischen Rezeptoren zurückzuführen ist, wirken die im II. Kapitel als antriebssteigernde Pharmaka beschriebenen Drogen Kokain, Amphetamin und Desmethyylimipramin entgegen. Die Art des Antagonismus ist unterschiedlich. Während Amphetamin und Kokain den Eintritt der Katalepsie durch Noradrenalin-Freisetzung zum bzw. durch die direkte Wirkung am Rezeptor verzögern, bewirken Kokain und Desmethyylimipramin eine Umkehr der Sedation in Hypermotorik, indem sie den Rücktransport von Aminen in die Zelle hemmen. Diese biochemische Gemeinsamkeit zwischen DMI und Kokain wird als wichtiger Mechanismus der Reserpinumkehr gedeutet. Außerdem wird zum ersten Mal gezeigt, daß auch Pharmaka, die nicht zu den tricyclischen Thymoleptika vom Imipramintyp gehören, den bisher für diese spezifisch angenommenen Effekt einer Umkehr der Reserpinsedation bewirken können.

Für den Eintritt der Reserpinumkehr wird als weiterer Faktor die durch Reserpin verminderte Aufnahmefähigkeit der interzellulären Speicher angenommen. Experimente mit dem Erschöpfungssyndrom nach akutem Kältestress lassen neben Unterschieden weitgehende Parallelen, die vorwiegend in der Störung der Speicherfähigkeit für Catecholamine zu sehen sind, zu der Reserpinsedation erkennen. Das Erschöpfungssyndrom wird neben der Reserpin-

sedation als Modell für das tierexperimentelle Studium von antidepressiven Wirkungsmechanismen angesehen.

Extreme Belastungssituationen führen nämlich beim Menschen zu einer "chronisch reaktiven Depression" (s. v. BAEYER et al., 5) bzw. zu einer "Erschöpfungsdepression" (KIEL-HOLZ, 22). Welche biochemischen Veränderungen dabei im ZNS ursächlich beteiligt sind, ist beim Menschen wegen der methodischen Schwierigkeiten nicht erforscht. Die hier gezeigten Befunde legen ein näheres Studium des Stoffwechsels der biogenen Amine bei Depressiven nahe.

Jedenfalls kann als Resultat für die Therapie von gehemmten depressiven Psychosen aus den dargestellten Befunden entnommen werden, daß bei Imipramin-resistenten Patienten, durch eine zusätzliche Behandlung mit Reserpin keine Verschlechterung, sondern eine Besserung der depressiven Symptomatik zu erwarten ist. Diese Folgerung konnte an klinischen Untersuchungen als richtig erwiesen werden (PÖLDINGER, 39). Außerdem ist der Versuch, Depressive mit Kokain zu behandeln, aus theoretischen Gründen zu empfehlen. Wegen der Suchtgefahr kommt allerdings nur eine kurzfristige Behandlung in Frage, die wegen der schneller als bei den Thymoleptika einsetzenden Aktivierung vielleicht den Anstoß zur Besserung geben könnte.

Über die neurobiologische Störung bei Depressiven und den Wirkungsmechanismus ihrer therapeutischen Beeinflussung läßt sich an Hand der erhobenen Befunde und ihrer Deutung folgendes vermuten:

a) Bei der Depression liegt eine Störung der Catecholaminspeicherung vor. Auf diesen Mangel an wirksamen Catecholamin ist die Antriebshemmung und vielleicht die Depression zurückzuführen.

b) Durch eine Blockierung des aktiven Rücktransportes der Catecholamine in die Zelle erhöhen tricyclische Thymoleptika die Catecholaminkonzentration am Rezeptor und wirken damit antriebssteigernd, wenn die Speicherkapazität für Amine gestört ist.

Wie Desmethylimipramin im Tierexperiment erst nach einer Speicherhemmung durch Reserpin antriebssteigernd wirkt, so erhält Desmethylimipramin erst den antidepressiven Effekt bei einer Störung der Aminspeicher, die beim depressiven Kranken anzunehmen ist. Allerdings ist im Tierexperiment nur die Antriebshemmung erkennbar. Das psychotische Geschehen, das sicher nicht mit der Antriebshemmung allein identisch ist, soll hier nicht behandelt werden.

IV. Material und Methoden

1. T i e r e u n d D r o g e n

Die Versuche werden mit männlichen Sprague-Dawley-Ratten durchgeführt (150-200 g). Alle Drogen werden intraperitoneal verabfolgt. Wenn nicht anders angegeben, werden zu Verhaltenstesten Gruppen von sechs bis acht Ratten benutzt.

Es werden verwendet:

a) Zur Antriebssteigerung:

Kokain in der Standarddosis von 20 mg/kg (wenn nicht anders angegeben). Amphetamin 3 mg/kg, gelöst in physiologischer NaCl.

b) Zur Antriebshemmung und Sedation:

Das Benzochinolizin Ro4-1284 = (2-Hydroxy-2-äthyl-3-isobutyl-9, 10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydrobenzo(a) chinolizin), gelöst in physiologischer NaCl (3 mg/ml). Standarddosis 15 mg/kg (wenn nicht anders vermerkt).

c) Desmethylimipramin (DMI) = (Pertofran^R) gelöst in physiologischer NaCl 3 mg/ml. Standarddosis 20 mg/kg, wenn nicht anders angegeben dreißig Minuten vor der jeweiligen Testdosis.

d) Kontrollen werden vorbehandelt mit entsprechenden Mengen physiologischer NaCl.

2. V e r h a l t e n s a n a l y s e n

Als Katalepsie wird bezeichnet, wenn Tiere in einer ungewöhnlichen Stellung verharren, in die sie passiv hineingebracht werden. Die Katalepsie wird in Anlehnung an

WIRTH (54) und STILLE (44) getestet. Die Katalepsiehaltung muß mindestens dreißig Sekunden dauern, um als Katalepsie positiv = KT (+) zu gelten. Es werden die Zeit bis zum Eintritt der Katalepsie und die Katalepsie positive Zeit gemessen. Als Erregung gilt das Syndrom der Schreckhaftigkeit mit sichtbaren Häufigkeitssteigerungen bestimmter Bewegungen, während die Tiere auf dem Käfigdeckel bleiben. Als Laufen wird bezeichnet, wenn die Tiere vom Käfig gehen und ruhelos durch den Experimentierraum laufen (Syndrom der motorischen Hyperaktivität).

Zwischen Katalepsie und Erregung ergeben sich also folgende Grade:

- Grad 1 Katalepsietest positiv (KT+)
- 2 Katalepsietest negativ (KTo)
- 3 leichte Erregung, mit geringer Erhöhung der motorischen Aktivität
- 4 starke Erregung, mit starker Erhöhung der motorischen Aktivität.

Wenn im Versuch keine Katalepsie zu beobachten ist, werden folgende Aktivitätsgrade unterschieden:

- Grad 1 Seltenes Auftreten der für die Droge typischen Bewegung
- 2 dauernde, geringgradige Erhöhung der motorischen Aktivität
- 3 starke Erhöhung der motorischen Aktivität
- 4 stärkste zu beobachtende Erhöhung der motorischen aktivität.

Wenn nicht anders angegeben, werden die Tiere alle fünfzehn Minuten getestet.

3. Registrierung mit dem Bewegungsmesser

Vor der Registrierung in dem unter I. beschriebenen Bewegungsmesser können sich die Tiere eine Stunde lang adaptieren. Danach werden die Drogen appliziert. Wird mit mehr als einer Droge behandelt, bleiben die Tiere zwischen den Injektionen in dem Bewegungsmesser. Die Aufzeichnung erfolgt mit einem Physio-Polygraphen (SCHWARZER, Typ PEE 4).

4. Fluorimetrische Bestimmung von Noradrenalin und Serotonin im Rattenhirn

Serotonin und Noradrenalin wird nach SHORE et al. (42) in der Modifikation von MEAD et al., (32) spektrofluorimetrisch mit dem Zeißgerät ZFM 4 C bestimmt. Für je eine Doppelbestimmung werden drei Rattenhirne benutzt. Die Tiere werden durch Dekapitation getötet und unmittelbar darauf die Gehirne herausgenommen. Das Gewebe wird im doppelten Volumen 0,01 n HCl homogenisiert und 6 ml Homogenat mit 60 ml Butanol in Gegenwart von ungefähr 3 g Kochsalz eine Stunde geschüttelt, wobei die gesamte Aminmenge in die Butanolphase übergeführt wird. 40 ml der klaren Butanolphase werden dann zu einem Gemisch von 70 ml Heptan und 5 ml 0,01 n HCl, das 15 Minuten geschüttelt wird, gegeben. (Durch einen Heptanzusatz werden die Amine wiederum in die wässrige, salzsaure Phase gebracht). 1 ml der wässrigen Phase wird mit 0,3 ml kon-

zentrierter Salzsäure zur Serotoninbestimmung herangezogen; mit 3 ml wird nach Oxydation mit Jod die Noradrenalin-Bestimmung durchgeführt. Wellenlängen für Serotonin-Bestimmung 305 m : (aktiv); 540 m : (fluoresc.). Wellenlängen für Noradrenalin-Bestimmung: 400 m : (aktiv.); 510 m : (fluoresc.).

Die erhaltene Fluoreszenz wird mit Hilfe des inneren Standards nach Abzug des Blindwertes auf μg /g Hirngewebe umgerechnet. Die unter dieser Drogenbehandlung erhaltenen Aminwerte werden zu den Kontrollen = 100% in Beziehung gesetzt.

5. Bestimmung von C^{14} - Serotonin

Zu den Isotopen-Experimenten wird DL-5-Hydroxy-tryptophan (methylen-3- C^{14}), Aktivität: 0,1 mC/1,01 mg 5-Hydroxy-tryptophan (The Radiochemical Centre Amersham) verwendet.

Unmittelbar nach der Decapitation der Ratte wird das Hirn herausgenommen und im doppelten Volumen Äthanol im Glas-homogenisator homogenisiert. Das Homogenat wird bei 150 000 x g zwanzig Minuten bei 3° C zentrifugiert und der Überstand abdekantiert. 100 l des Überstandes, der die Gesamtamine enthält, werden auf eine Dünnschichtplatte (Kieselgel G) zwei cm breit aufgetragen und im System Methylacetat: Isopropanol: 25 % Ammoniaklösung = 45:35:20, aufgetrennt. Um beide Substanzen nach der Dünnschichtchromatographie lokalisieren zu können, laufen 2 μg Serotonin bzw. 5-Hydroxy-tryptophan als Vergleich mit. Nach dem Trocknen werden gleich große Felder in Höhe der Rf-Werte ausgekratzt und die Fraktionen unter Zusatz von Methylcellosolve (1/10) zur Zählösung in einem Packard Tri-Carb Scintillations-Zähler gemessen.

Zusammenfassende Übersicht

1. Die motorische Aktivität von Ratten diente als Maß für pharmakologisch verursachte Antriebssteigerung und -hemmung. Neben der Eigenwirkung von Kokain, Amphetamin und Desmethylimipramin wurde die Wirkung dieser Pharmaka auf die Sedation nach Benzochinolizin (Ro4-1284), das ähnliche Effekte wie Reserpin besitzt, untersucht.
2. Um genaue Aussagen über die motorische Aktivität von Ratten, Mäusen und anderen Kleintieren machen zu können, wurde ein Bewegungsmesser konstruiert. Er gestattet Registrierungen, die qualitativ und quantitativ direkt von der Tierbewegung abhängig sind.
3. Während Desmethylimipramin im akuten Experiment die motorische Aktivität dämpft, sind die Tiere bei chronischer Applikation von Desmethylimipramin erregt und aggressiv. Die Bewegungsmuster der Kokain- und Amphetamin-Erregung unterscheiden sich in Frequenz und Amplitude. Die Wirkung beider Drogen auf die motorische Aktivität wird durch Desmethylimipramin verlängert und intensiviert. Die Antriebssteigerung wird auf eine Aktivierung noradrenerger Systeme im ZNS zurückgeführt.
4. Es wurde das Verhalten und der Aminstoffwechsel im ZNS von Ratten nach akuter und chronischer Benzochinolizin-Gabe beschrieben. An Hand der Benzochinolizin-Wirkung ließ sich nicht entscheiden, ob die Sedation durch einen Mangel an Noradrenalin oder einen Überschuß an Serotonin an den spezifischen Rezeptoren bedingt ist.
5. Amphetamin und Kokain verzögern den Eintritt der Benzochinolizin-Katalepsie. Dieser Effekt wird von

Desmethyylimipramin verstärkt, ist jedoch vom Zeitpunkt der Injektion und der Reihenfolge der Pharmaka abhängig. Die Drogen wirken der Katalepsie entgegen, wenn sie noradrenerge Systeme im ZNS aktivieren können. Hiermit wird die Bedeutung des Noradrenalin-Mangels für die Sedation sichtbar. Nach Kokain tritt ebenso wie nach Desmethyylimipramin unter Benzochinolizin die charakteristische motorische Hyperaktivität der Reserpinumkehr auf. Damit ist zum ersten Mal dieses charakteristische Syndrom, das spezifisch für die tricyclischen Thymoleptika sein soll, auch bei einem Stoff aus einer anderen Substanzklasse beschrieben worden.

6. Für die Umkehr der Reserpin- bzw. Benzochinolizin-Sedation durch tricyclische Thymoleptika bzw. Kokain sind folgende Faktoren, die zur Erhöhung der Noradrenalin-Konzentration am Rezeptor führen, von Bedeutung:

- a) Hemmung des aktiven Noradrenalin-Transports an der präsynaptischen Membran. Dies ist der Angriffspunkt der tricyclischen Thymoleptika.
- b) Hemmung der Noradrenalin-Aufnahme in die Speicher, was durch Reserpin bzw. Benzochinolizin bedingt ist.

7. Bei mit Desmethyylimipramin und Kokain behandelten Tieren ist der Noradrenalin- und Serotonin-Spiegel im ZNS nach Benzochinolizin vorübergehend höher als bei den Tieren, die nur Benzochinolizin erhielten. Werden zu verschiedenen Zeiten nach Desmethyylimipramin Kokain oder Amphetamin injiziert, dann sind auch die Wirkungen der beiden Sympathomimetika quantitativ unterschiedlich.

8. Desmethyylimipramin, Amphetamin und Kokain wurden ebenfalls bei Ratten am Erschöpfungssyndrom nach einem akuten Schwimmstress geprüft. Auch dabei zeigte sich,

daß Desmethylimipramin und Kokain die nach dem Stress beobachtete Katalepsie antagonistisch beeinflussen und zu einer motorischen Hyperaktivität führen. Analog zur Benzochinolizin-Wirkung nimmt bei Desmethylimipramin-Vorbehandlung der Noradrenalin-Spiegel im Hirn nicht so stark ab, während dagegen die erhöhte Serotonin-Menge nicht beeinflußt wird. Der akute Schwimmstress mit der anschließenden Katalepsie scheint als Test auf antidepressive Wirksamkeit von Pharmaka geeignet zu sein.

9. Die für therapeutische Zwecke bedeutungsvolle Antriebssteigerung durch Desmethylimipramin wird nach vorausgehender oder nachfolgender Antriebssteigerung oder -hemmung sichtbar, das heißt biochemisch nach Aktivierung noradrenerger Systeme oder Störung von Aminspeichern.

10. Die Untersuchungen an der Erschöpfungs- und Reserpin-sedation weisen darauf hin, daß bei beiden ein ähnlicher Defekt in der Catecholamin-Speicherung besteht. Die Ergebnisse legen die Vermutung nahe, daß bei der "chronisch-reaktiven"- oder "Erschöpfungs"-Depression des Menschen eine ähnliche Störung an den Catecholaminspeichern besteht. Die Befunde erklären ferner die klinische Erfahrung, daß der Zustand Imipramin-resistenter Depressiver unter einer zusätzlichen Reserpin- bzw. Benzochinolizin-Behandlung eine Besserung erfährt.

Literaturverzeichnis

- 1) Ackenheil, M.: Medizinische Dissertaion in Vorbereitung
- 2) Anderson, F. F. und
G. Wagle: Fed. Proc. 15, 1, 394, 1956.
- 3) Aschoff, J.: Walter de Gruyter & Co., Berlin 8, 11,4,
1962.
- 4) Bickel, M. H., F. Sulser
and B. B. Brodie: Life Sci. 4, 247, 1963.
- 5) Baeyer v., W., H. Häfner,
K.P. Kisker: Psychiatrie der Verfolgten. Springer-Ver-
lag 1964.
- 6) Barchas, J. D. und
D.X. Freedman: Biochem. Pharmacol. 12, 1232, 1963.
- 7) Brodie, B. B. and
P.A. Shore: Ann. N.Y. Acad. Sci. 66, 631, 1957.
- 8) Brodie, B. B., M.H. Bickel
and F. Sulser: Med. Exp. 5, 454, 1961.
- 9) Brodie, B.B., Gessa, G. L.,
Costa E.: Life Sciences 10, 551, 1962.
- 10) Burack, W. R. and
P. R. Draskoczy: J. Pharmacol. Exp. Therap. 144, 66, 1964.
- 11) Carlsson, A., E. Rosengren,
A. Bertler, J. Nilsson:
Eds. Elsevier. Am. Holld. 363, 1957.
- 12) Clarke, E. G. C. and
A. E. Hawkins: Nature, Lond. 179, 1361, 1957.
- 13) Dengler, J. J., H. E. Spiegel,
E. O. Titus: Nature, 191, 816, 1961.
- 14) Everett, G. M. and
R. G. Wiegand: First internat. pharmacol. Meet. 8, 85, 196
- 15) Glowinski, J. and
J. Axelrod: J. Pharmacol. Exp. Therap. 149, 43, 1965.
- 16) Gunne, L. M. and
J. Jonsson: Psychopharmacol. 6, 125, 1964.
- 17) Haefely, W., A. Hürliman
und H. Thoenen: Helv. Physiol. Acta 22, 15, 1964.
- 18) Haggendal, J.: Acta Physiol. Scand. 57, 431-6, 1963.
- 19) Harmed, B. K.: Science 116, 369, 1957.
- 20) Hetting, G., J. Axelrod
and R.W. Patrick: Biochem. Pharmacol. 8, 246, 1961.

- 21) Herz, A.: Neuropsychopharmacologia 4, 402-404, 1965.
- 22) Kielholz, P.: Wien. med. Wschr. 110, 714, 1960.
- 23) McLean, J. R. and MM.
Mc Cartney: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 107, 77, 1961.
- 24) Lembeck, F. und
H. Resch: Arch. exp. Path. Pharmacol. 240, 210, 1960.
- 25) Levi, R. and E. W.
Maynert: Biochem. Pharmacol. 13, 615, 1964.
- 26) Matussek, N. und U.
Patschke: Med. Exp. 11, 81, 1964 a.
- 27) Matussek, N., E. Rüther
und E. G. Titus: Arzneim.-Forsch. 14, 503, 1964 b.
- 28) Matussek, N.: Der Nervenarzt, 12, 541, 1964 c.
- 29) Matussek, N.: Neuropsychopharmacologia 4/42-43, 1965 c.
- 30) Matussek, N.: Naturw. 52, 85, 1965 a.
- 31) Matussek, N. und
E. Rüther: Med. Pharmacol. Exp. 12, 217, 1965 b.
- 32) Mead, J. A. R.: K. f. Finger Biochem. Pharmacol. 6, 52/1961.
- 33) Mechner, M.: J. Exp. Anal. Beh. 6, 331, 1963.
- 33a) Moore, K.E. and
E.W. Larivieri: Chem. Pharmacol. 12, 1283, 1963.
- 34) Müller, K. H.: Z. Biol. 107, 298, 1955.
- 35) Muscholl, E.: Arch. Exp. Path. Pharmacol. 240, 234, 1960.
- 36) Paulsen, E. C.: and
S. M. Hess: J. Neurochem. 10, 453, 1963.
- 37) Pletscher, A., A. Brossi
und K. F. Gey: Internat. Rev. Neurobiol. 4, 275, 1962.
- 38) Pletscher, A. und
K. F. Gey: Med. Exp. 11, 169, 1964.
- 39) Pöldinger, W.: Psychopharmacol., Berl. 4, 302, 1963.
- 40) Rossum, J.M., v. der Schoot, J.B.
and J.A. Hurkmans: Exp., 18, 229, 1962.
- 41) Rüther, E., M. Ackenheil
und N. Matussek: Arzn. Forsch. 16, 2 a, 261, 1966.
- 42) Shore, P.A.,
J. S. Olin: J. Pharmacol. exp. Therap. 122, 295, 1958.
- 43) Smith, O. A. und
I. L. de Veto: Science 129, 1229, 1958.
- 44) Stille, G.: Arzneim.-Forsch. 6a, 534, 1964.

- 45) Strassberger, L.: Arch. Sci. med. 13, 167, 1960.
- 46) Sulser, F., M. H. Bickel
and B. B. Brodie: Pharmacol. Mett., 8, 1962.
- 47) Sulser, F., M. H. Bickel
and B. B. Brodie: J. Pharmacol. exp- Therap. 144, 321, 1964.
- 48) Sulser, F. and
F. Soroko: Psychopharmacol. Berl. 8, 191, 1965.
- 49) Trendelenburg, U., A. Muskus,
W. W. Fleming, and
Gomez, Al. de la Sierra: J. Pharmacol. Exp. 138, 170, 1962.
- 50) Trendelenburg, U.: Pharmacol. Reviews, 15, 225, 1963.
- 51) Udenfriend, S. and P.
Zaltzman-Nirenberg: Science 142, 394, 1963.
- 52) Vogt, M.: J. Physiol. 123, 451, 1954.
- 53) Welker, I. W.: Behav. Sci. I, 3, 16, 1964.
- 54) Wirth, W.: u. a. Arch. in. Pharmacodyn. 115; 1, 1958.

Teile der hier vorgelegten Arbeit wurden bisher in folgenden
Publikationen unter anderem mitveröffentlicht:

- Matussek, N., E. Rüther und E. O. Titus:
Arzneim.-Forsch. 14, 503, 1964.
- Matussek, N. und E. Rüther:
Med. Pharmacol. Exp. 12, 217, 1965.
- E. Rüther und K. Peiker:
Med. Exp. Pharmacol. 12, 37, 1965.
- Rüther, E., M. Ackenheil und N. Matussek:
Arzneim.-Forsch. 16, 2a, 261, 1966.

L e b e n s l a u f

Eckart Rüther, geboren am 6. April 1940 in Friedrichshafen am Bodensee. Sohn des Arztes Dr. Alph Rüther und der Ärztin Hertha Rüther, geb. Becker. Realschule. Abitur am Humanistischen Gymnasium Theodorianum zu Paderborn 1959. Anschließend Medizinstudium an der Universität München. Dort ärztliche Vorprüfung am 25. 7. 1961. Studium der Medizin und Philosophie in Montpellier (Frankreich) und in Hamburg. 1963/64 experimentelle Arbeiten in der biochemischen Abteilung des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie in München. Ärztliche Schlußprüfung an der Universität München im Februar 1965.

